



日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2000年12月20日

出 願 番 号

Application Number:

特願2000-387724

出 願 人

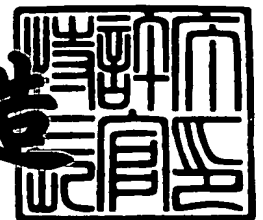
Applicant(s):

セントラル硝子株式会社

2001年 5月25日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3043319

【書類名】 特許願

【整理番号】 00K1055

【提出日】 平成12年12月20日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C211/27  
C07B 57/00

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台 2 8 0 5 番地 セントラル硝子  
株式会社化学研究所内

【氏名】 石井 章央

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台 2 8 0 5 番地 セントラル硝子株  
式会社化学研究所内

【氏名】 安本 学

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台 2 8 0 5 番地 セントラル硝子  
株式会社化学研究所内

【氏名】 栗山 克

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台 2 8 0 5 番地 セントラル硝子株  
式会社化学研究所内

【氏名】 金井 正富

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県川越市今福中台 2 8 0 5 番地 セントラル硝子  
株式会社化学研究所内

【氏名】 速水 崇

【特許出願人】

【識別番号】 000002200

【氏名又は名称】 セントラル硝子株式会社

【代理人】

【識別番号】 100108671

【弁理士】

【氏名又は名称】 西 義之

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013837

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

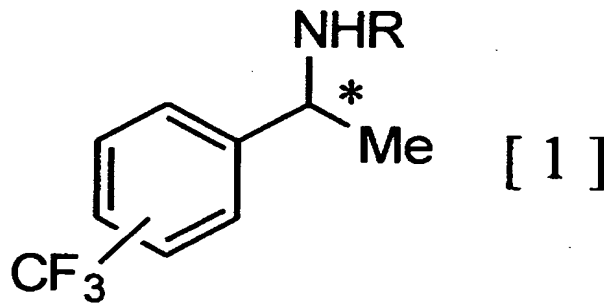
【書類名】 明 細 書

【発明の名称】 光学活性 1 - (トリフルオロメチルモノ置換フェニル) エチルアミンの精製方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 [ 1 ]

【化 1】



【式中、Rは、C \* HMe Ar で示される光学活性 α -アリールエチル基を表し、Ar は、フェニル基または 1 もしくは 2 -ナフチル基を表し、\* は、不斉炭素を表す】で示される光学活性 1 - (トリフルオロメチルモノ置換フェニル) エチルアミン類を無機酸または有機酸の塩にして再結晶精製することを特徴とする精製方法。

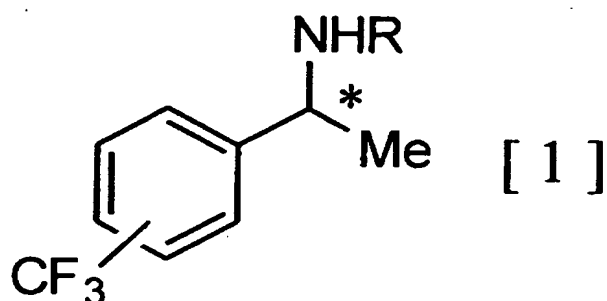
【請求項 2】 無機酸が、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸よりなる群から選ばれる請求項 1 に記載した精製方法。

【請求項 3】 有機酸が、ベンゼンスルホン酸、フタル酸よりなる群から選ばれる請求項 1 に記載した精製方法。

【請求項 4】 一般式 [ 1 ] の \* の立体化学が、R 体または S 体である請求項 1 乃至請求項 3 のいずれかに記載した精製方法。

【請求項 5】 一般式 [ 1 ]

【化 2】



【式中、Rは、C\*HMeArで示される光学活性 $\alpha$ -アリールエチル基を表し、Arは、フェニル基または1もしくは2-ナフチル基を表し、\*は、不斉炭素を表す】で示される光学活性1-(トリフルオロメチルモノ置換フェニル)エチルアミン類の無機酸または有機酸の塩。

【請求項6】 無機酸が塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸よりなる群から選ばれる請求項5に記載した塩。

【請求項7】 有機酸が、ベンゼンスルホン酸、フタル酸よりなる群から選ばれる請求項5に記載した塩。

【請求項8】 一般式[1]の\*の立体化学が、R体またはS体である請求項5乃至請求項7のいずれかに記載した塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬および農薬の重要中間体である光学活性1-(トリフルオロメチルモノ置換フェニル)エチルアミンを高い光学純度で得るための精製方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

光学活性1-(トリフルオロメチルモノ置換フェニル)エチルアミンは、医薬および農薬の重要中間体である。該光学活性アミンの製造方法に関しては、例え

ば、オルトトリフルオロメチル体（2-トリフルオロメチル体）の場合は、J. Am. Chem. Soc., 112, 5741-5747(1990)に報告されており、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2039(1985)記載のオキシム誘導体の不斉還元を参考にして合成している。その化学収率および光学純度は、それぞれ、16%、76% ee (S) である。

## 【0003】

メタトリフルオロメチル体（3-トリフルオロメチル体）の場合は、特開平 9-278718に報告されており、L-マンデル酸による光学分割を行っている。析出したジアステレオマー塩の結晶からの化学収率および光学純度は、それぞれ、45%、60% ee (S) であり、母液と結晶の洗浄液からの化学収率および光学純度は、それぞれ、55%、50% ee (R) である。また、オルトトリフルオロメチル体に記載した方法によっても合成でき、その化学収率および光学純度は、それぞれ、19%、87% ee (S) である (J. Am. Chem. Soc., 112, 5741-5747(1990))。

## 【0004】

パラトリフルオロメチル体（4-トリフルオロメチル体）の場合は、J. Am. Chem. Soc., 105, 1578-1584(1983)に報告されており、L-N-アセチルロイシンによる光学分割において、析出したジアステレオマー塩の結晶を3回再結晶している。その化学収率および光学純度は、それぞれ、19%、60% ee (S) である。また、4-ピロリジノピリジンのプラナーキラル (planar-chiral) 誘導体を用いる非酵素的なエナンチオ選択的なアシル化反応によっても合成でき、(-)-Ph-PPY\*を用いることにより、未反応のS体が濃縮されることが報告されている。しかし、その化学収率および光学純度は記載されていない (Chem. Commun., 2000, 119-120)。

## 【0005】

上述した合成法では、該光学活性アミンを高い光学純度で、且つ、収率良く得ることができず、工業的にみた場合、簡便で且つ効率の良い製造方法ではなかった。

## 【0006】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、光学活性 1-（トリフルオロメチルモノ置換フェニル）エチルアミンの合成中間体を無機酸または有機酸の塩にして再結晶精製することにより、高い光学純度の 1-（トリフルオロメチルモノ置換フェニル）エチルアミンを得ることである。

【0007】

【課題を解決するための手段】

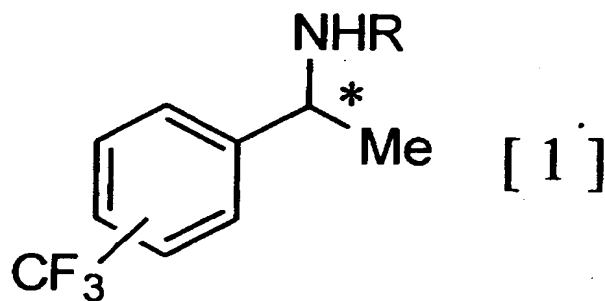
本発明者等は、上記の課題を解決すべく鋭意検討を行った結果、光学活性 1-（トリフルオロメチルモノ置換フェニル）エチルアミンの合成中間体を無機酸または有機酸の塩にして再結晶精製することにより、高い光学純度の 1-（トリフルオロメチルモノ置換フェニル）エチルアミンが得られることを明らかにした。

【0008】

すなわち、本発明は、一般式 [1]

【0009】

【化 3】



【0010】

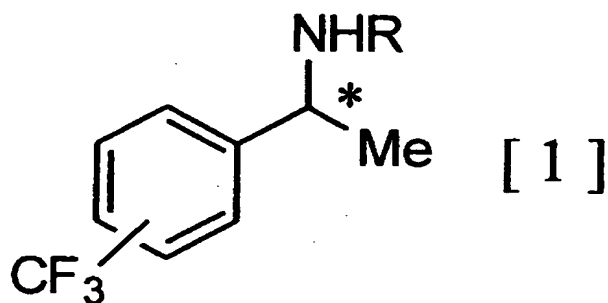
[式中、Rは、C\*HMeArで示される光学活性α-アリールエチル基を表し、Arは、フェニル基または1もしくは2-ナフチル基を表し、\*は、不斉炭素を表す]で示される光学活性 1-（トリフルオロメチルモノ置換フェニル）エチルアミン類を無機酸または有機酸の塩にして再結晶精製することを特徴とする精製方法である。

【0011】

また、本発明は、一般式 [1]

【0012】

【化4】



【0013】

[式中、Rは、C\*HMeArで示される光学活性 $\alpha$ -アリールエチル基を表し、Arは、フェニル基または1もしくは2-ナフチル基を表し、\*は、不斉炭素を表す]で示される光学活性1-(トリフルオロメチルモノ置換フェニル)エチルアミン類の無機酸または有機酸の塩である。

【0014】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の光学活性1-(トリフルオロメチルモノ置換フェニル)エチルアミンの精製方法について詳細に説明する。

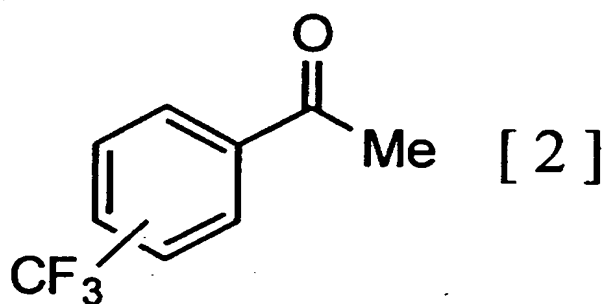
【0015】

本発明の一般式 [1] で示される光学活性1-(トリフルオロメチルモノ置換フェニル)エチルアミン類としては、式 [2]

【0016】



【化5】

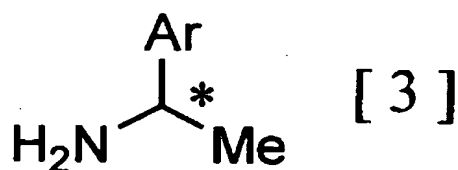


【0017】

で示されるトリフルオロメチルモノ置換フェニルメチルケトンと、一般式 [3]

【0018】

【化6】

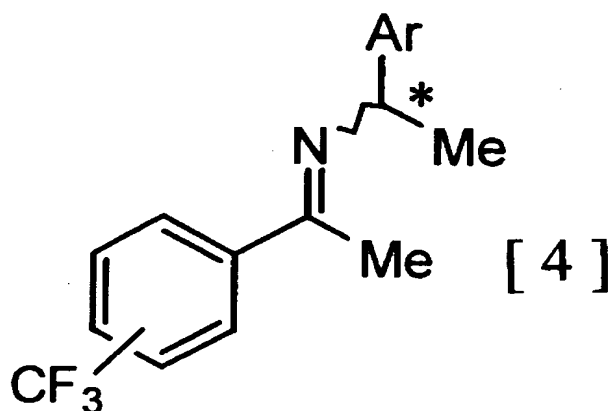


【0019】

[式中、Ar は、フェニル基または1もしくは2-ナフチル基を表し、\*は、不斉炭素を表す] で示される光学活性一級アミンを酸性条件下、脱水縮合することによって得られる一般式 [4]

【0020】

【化 7】



【0021】

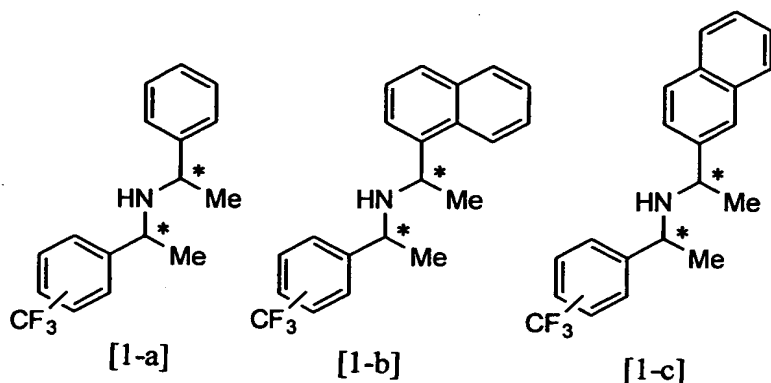
〔式中、Arは、フェニル基または1もしくは2-ナフチル基を表し、\*は、不斉炭素を表す〕で示される光学活性イミンを不斉還元することにより製造することができ、下式に示す3化合物を挙げることができる。その中でも、N- $\alpha$ -フェニルエチル体（1-a）がより好ましい。

【0022】

\*は、不斉炭素を表し、1-a、1-bおよび1-cの立体化学にはR-R体、S-R体、R-S体またはS-S体の組み合わせがあり（ハイフンの前に示した絶対配置は、1-（トリフルオロメチルモノ置換フェニル）エチル基側の絶対配置を表し、ハイフンの後に示した絶対配置は、キラル補助剤である $\alpha$ -アリールエチル基側の絶対配置を表し、通常、98% ee以上のR体またはS体のキラル補助剤を用いる）、そのジアステレオマー過剰率が10% de以上のものを用いることができる。

【0023】

## 【化 8】



## 【0024】

本発明で用いられる無機酸としては、炭酸、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、沃化水素酸、リン酸、ホウ酸、過塩素酸等を挙げることができる。その中でも、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸がより好ましい。

## 【0025】

本発明で用いられる有機酸としては、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、シクロヘキサンカルボン酸、オクタン酸、フェニル酢酸、3-フェニルプロピオン酸等の脂肪族カルボン酸類、クロロ酢酸、ジクロロ酢酸、トリクロロ酢酸、フルオロ酢酸、ジフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸、ブromo酢酸、ヨード酢酸、2-クロロプロピオン酸、3-クロロプロピオン酸等のハロアルキルカルボン酸類、アクリル酸、クロトン酸、シトラコン酸、マレイン酸、フマル酸、cisまたはtrans-ケイ皮酸等の不飽和カルボン酸類、安息香酸、o, mまたはp-トルイル酸、o, mまたはp-フルオロ安息香酸、o, mまたはp-クロロ安息香酸、o, mまたはp-ブromo安息香酸、o, mまたはp-ヨード安息香酸、o, mまたはp-ヒドロキシ安息香酸、o, mまたはp-アニス酸、o, mまたはp-アミノ安息香酸、o, mまたはp-ニトロ安息香酸、o, mまたはp-シアノ安息香酸、o, mまたはp-ベンゼンジカルボン酸（フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸）、 $\alpha$ ,  $\beta$ または $\gamma$ -ピコリン酸、2, 6-ピリジンジカルボン酸、1または2-ナフトエ酸等の芳香族カルボン酸類、メタンスルホン酸、クロロメタンスルホン酸、トリフル

オロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、p-フェノールスルホン酸等のスルホン酸類、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、2-フェニルプロピオン酸、マンデル酸、カンファア酸、シス-2-ベンズアミドシクロヘキサンカルボン酸等の光学活性カルボン酸類、フェニルエタンスルホン酸、10-カンファアスルホン酸等の光学活性スルホン酸類、2, 2'-(1, 1'-ビナフチル)リン酸等の光学活性リン酸類、4-アミノ酪酸、フェニルグリシン、アスパラギン酸等の光学活性アミノ酸類、ピログルタミン酸、N-アセチル-3, 5-ジブロモチロシン、N-アシル-フェニルアラニン、N-アシル-アスパラギン酸、N-アシルグルタミン酸、N-アシルプロリン等の光学活性N-アシルアミノ酸類（N-アシル基としては、アセチル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンゾイル基、ベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基等を表す）、その他の有機酸としては、ギ酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、アジピン酸、ピメリン酸、シアノ酢酸、クエン酸、グリコール酸、グリオキシル酸、ピルビン酸、レブリン酸、オキサロ酢酸、メルカプト酢酸、フェノキシ酢酸、ピクリン酸等を挙げることができる。光学活性カルボン酸類、光学活性スルホン酸類、光学活性リン酸類、光学活性アミノ酸類または光学活性N-アシルアミノ酸類には、光学異性体が存在するが、両方の光学異性体を用いることができる。その中でも、フタル酸、ベンゼンスルホン酸がより好ましい。

## 【0026】

本発明で用いられる酸の使用量としては、一般式〔1〕で示される光学活性1-(トリフルオロメチルモノ置換フェニル)エチルアミン類に対して、0.3モル当量以上使用すればよく、0.3～5モル当量が好ましく、特に、0.3～3モル当量がより好ましい。

## 【0027】

本発明の塩の調製方法は、光学活性1-(トリフルオロメチルモノ置換フェニル)エチルアミン類と酸の組み合わせにより適宜決めればよく、通常、再結晶溶媒に該光学活性アミン類と酸を直接加え混合することにより、または、それぞれの溶液を予め準備し溶液同士を混合することにより調製することができる。

## 【0028】

本発明で用いられる再結晶溶媒としては、光学活性 1-（トリフルオロメチルモノ置換フェニル）エチルアミン類、酸またはその塩と反応しないものであれば、特に制限はなく、精製前のジアステレオマー過剰率、または、目標とする精製後のジアステレオマー過剰率および回収率等により適宜決めればよい。かかる再結晶溶媒としては、n-ペンタン、n-ヘキサン、c-ヘキサン、n-ヘプタン等の脂肪族炭化水素系、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、t-ブチルメチルエーテル、1, 4-ジオキサン等のエーテル系、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン系、酢酸エチル、酢酸 n-ブチル等のエステル系、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール等のアルコール系、水等を挙げることができる。その中でも、n-ヘキサン、n-ヘプタン、トルエン、塩化メチレン、t-ブチルメチルエーテル、アセトン、酢酸エチル、アセトニトリル、メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノールがより好ましい。これらの溶媒は単独または組み合わせて用いることができる。

## 【 0 0 2 9 】

本発明で用いられる再結晶溶媒の使用量としては、精製前の塩が、熱時、完全にまたは部分的に溶解する範囲であれば、特に制限はなく、精製前のジアステレオマー過剰率、または、目標とする精製後のジアステレオマー過剰率および回収率等により適宜決めればよい。通常、一般式〔1〕で示される光学活性 1-（トリフルオロメチルモノ置換フェニル）エチルアミン類の塩に対して、1 容量以上使用すればよく、1～100 容量が好ましく、特に、1～50 容量がより好ましい。

## 【 0 0 3 0 】

本発明の再結晶操作においては、種結晶を添加することにより、円滑に且つ効率良く結晶を析出させることができる。用いられる種結晶の使用量としては、精製前の塩に対して、1/10～1/10000 重量の添加が好ましく、特に、1

／20～1／1000重量の添加がより好ましい。

【0031】

本発明の再結晶操作の温度条件は、使用する溶媒の沸点および凝固点により適宜決めることができ、通常、室温（25℃）から再結晶溶媒の沸点付近の温度で、精製前の塩を溶解させ、-40～80℃で結晶を析出させることができる。

【0032】

本発明においては、析出した結晶のジアステレオマー過剰率が向上するため、析出した結晶を濾過等で回収することにより、高い純度の1-（トリフルオロメチルモノ置換フェニル）エチルアミン類の塩を得ることができる。また、再結晶操作を繰り返すことにより、さらに高い純度のものを得ることができる。得られた塩を、そのまま、または、アルカリ性水溶液で遊離塩基にした後で、加水素分解することにより、ラセミ化することなく、目的とする高い光学純度の1-（トリフルオロメチルモノ置換フェニル）エチルアミンを得ることができる（塩のままで加水素分解を行った場合には、反応終了後、アルカリ性水溶液で中和し、有機溶媒で抽出することにより、該光学活性アミンを遊離塩基として回収することができる）。また、得られた該光学活性アミンの粗生成物は、必要に応じて、活性炭、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等により、精製することができる。

【0033】

【実施例】

以下、実施例により、本発明の実施の形態を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0034】

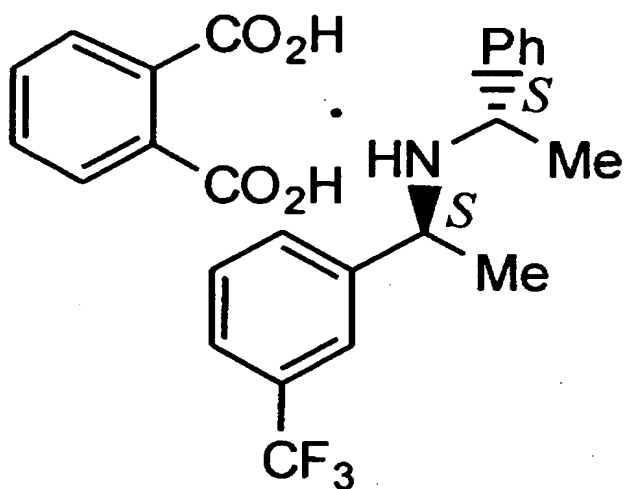
参考例に示した光学活性1-（トリフルオロメチルモノ置換フェニル）エチルアミンの絶対配置は、旋光度の実測値の符号と文献値の符号を比較して決定した。また、合成中間体の絶対配置は、加水素分解を行い、該光学活性アミンに変換して決定した。実施例または参考例にある%de、%eeは、それぞれジアステレオマー過剰率、エナンチオマー過剰率を表し、キラルGC（CP-ChiralSil-Dex CB）により決定した。

## 【0035】

【実施例1】／S-S-メター1-aのフタル酸塩による再結晶精製  
 i-プロパノール 3.5 ml に、光学活性1-(トリフルオロメチルモノ置換フェニル)エチルアミン類 (S-S-メター1-a、ジアステレオマー比／S-S体：R-S体=86：14) 1.00 g (3.41 mmol, 1 eq) とフタル酸 0.56 g (3.37 mmol, 1 eq) を加え、60～70℃で30分間攪拌し、n-ヘキサン 5 ml を加え、室温まで放冷後、63時間放置した。析出した結晶を濾過し、少量のn-ヘキサンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 1.36 g と母液 0.20 g を得た。それぞれのdeは、0.5 N-NaOH水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、それぞれ95.8% de (メジャー体はS-S体)、43.9% de (メジャー体はR-S体) であった。

## 【0036】

## 【化9】



## 【0037】

$^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.80 (d, 7.2 Hz, 3H)、1.84 (d, 7.2 Hz, 3H)、4.01 (q, 7.2 Hz, 1H)、4.15 (q, 7.2 Hz, 1H)、7.35–7.88 (m, 11H)、8.48–8

. 59 (m, 2H)、10.60 (br, 3H).

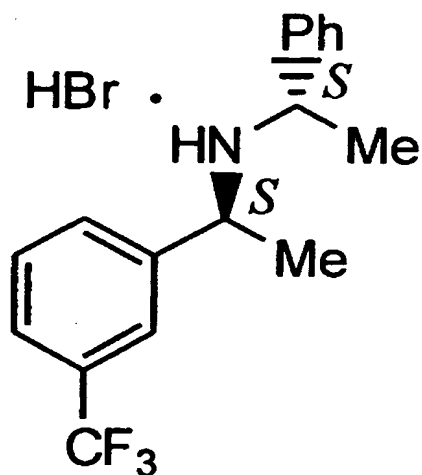
【0038】

〔実施例2〕／S-S-メタ-1-aの臭化水素酸塩による再結晶精製  
メタノール 3 ml に、光学活性1-（トリフルオロメチルモノ置換フェニル）  
エチルアミン類（S-S-メタ-1-a、ジアステレオマー比／S-S体：R-S  
体＝86：14） 1.00 g（3.41 mmol、1 eq）と47%臭化水  
素酸 0.4 ml（3.44 mmol、1 eq）を加え、80℃で30分間攪拌  
し、減圧下濃縮した。残留物に、i-プロパノール 6 ml とn-ヘプタン 6 m  
lを加え、室温で67時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、少量のn-ヘプタ  
ンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 1.03 g と母液 0.24 g  
を得た。それぞれのdeは、0.5N-NaOH水溶液で遊離塩基にして、キラルG  
C分析したところ、それぞれ80.6% de（メジャー体はS-S体）、2  
.9% de（メジャー体はS-S体）であった。さらに、得られた結晶 1.0  
3 g をi-プロパノール 10 ml に加え、熱時溶解し、n-ヘプタン 3 ml を  
加え、室温で16時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、少量のn-ヘプタンで  
洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 0.78 g と母液 0.22 g を得  
た。それぞれのdeは、0.5N-NaOH水溶液で遊離塩基にして、キラルG  
C分析したところ、それぞれ99.3% de（メジャー体はS-S体）、10.  
3% de（メジャー体はS-S体）であった。

【0039】



【化 10】



【0040】

$^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ) : 2.00 (d, 6.8 Hz, 3H)、2.04 (d, 6.8 Hz, 3H)、3.89 (m, 1H)、4.04 (m, 1H)、7.34–8.22 (m, 9H)、10.20 (br, 2H)。

【0041】

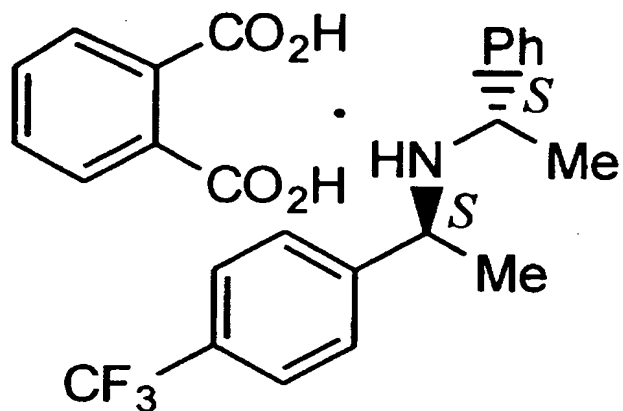
【実施例3】／S-S-パラ-1-aのフタル酸塩による再結晶精製

i-プロパノール 3.5 ml に、光学活性 1- (トリフルオロメチルモノ置換フェニル) エチルアミン類 (S-S-パラ-1-a、ジアステレオマー比／S-S体：R-S体=84：16) 1.00 g (3.41 mmol, 1 eq) とフタル酸 0.56 g (3.37 mmol, 1 eq) を加え、60～70℃で30分間攪拌し、n-ヘキサン 5 ml を加え、室温まで放冷後、23時間放置した。析出した結晶を濾過し、少量のn-ヘキサンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 1.24 g と母液 0.30 g を得た。それぞれのdeは、0.5 N-NaOH水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、それぞれ93.8% de (メジャー体はS-S体)、51.5% de (メジャー体はR-S体) であった。さらに、得られた結晶 1.20 g をi-プロパノール 3 ml に加え、60～70℃で30分間攪拌し、n-ヘキサン 2 ml を加え、室温まで放冷後、2時間放置した。析出した結晶を濾過し、少量のn-ヘキサンで洗浄し

、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 1.08 g と母液 0.12 g を得た。それぞれの d e は、0.5 N-NaOH 水溶液で遊離塩基にして、キラル GC 分析したところ、それぞれ 99.0% d e (メジャー体は S-S 体)、26.1% d e (メジャー体は S-S 体) であった。

【0042】

【化 11】



【0043】

$^1\text{H-NMR}$  (TMS,  $\text{CDCl}_3$ ) : 1.80 (d, 6.8 Hz, 6H)、4.04 (q, 6.8 Hz, 1H)、4.13 (q, 6.8 Hz, 1H)、7.35–7.73 (m, 11H)、8.45–8.55 (m, 2H)、10.60 (br, 3H)。

【0044】

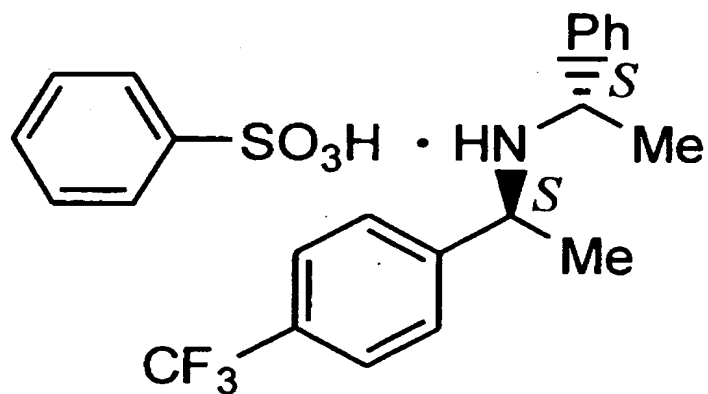
【実施例 4】 / S-S-パラ-1-a のベンゼンスルホン酸塩による再結晶精製

i-プロパノール 3.5 ml に、光学活性 1-(トリフルオロメチルモノ置換フェニル)エチルアミン類 (S-S-パラ-1-a、ジアステレオマー比 / S-S 体 : R-S 体 = 84 : 16) 1.00 g (3.41 mmol, 1 eq) とベンゼンスルホン酸・一水和物 0.60 g (3.41 mmol, 1 eq) を加え

、60～70℃で30分間攪拌し、n-ヘキサン 5mlを加え、室温まで放冷後、1日間放置した。析出した結晶を濾過し、少量のn-ヘキサンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 1.32gと母液 0.20gを得た。それぞれのdeは、0.5N-NaOH水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、それぞれ80.9%de（メジャー体はS-S体）、11.7%de（メジャー体はR-S体）であった。さらに、得られた結晶 1.32gをi-プロパノール 3.9mlに加え、60～70℃で30分間攪拌し、n-ヘキサン 2mlを加え、室温まで放冷後、終夜放置した。析出した結晶を濾過し、少量のn-ヘキサンで洗浄し、真空乾燥後、下式に示す構造の結晶 1.05gと母液 0.21gを得た。それぞれのdeは、0.5N-NaOH水溶液で遊離塩基にして、キラルGC分析したところ、それぞれ98.6%de（メジャー体はS-S体）、17.6%de（メジャー体はR-S体）であった。

【0045】

【化12】



【0046】

<sup>1</sup>H-NMR (TMS, CDCl<sub>3</sub>) : 1.84 (d, 5.6 Hz, 6H)、3.84 (q, 5.6 Hz, 1H)、3.95 (q, 5.6 Hz, 1H)、7.20-7.60 (m, 12H)、8.03-8.17 (m, 2H)、9.73 (br, 2H)。

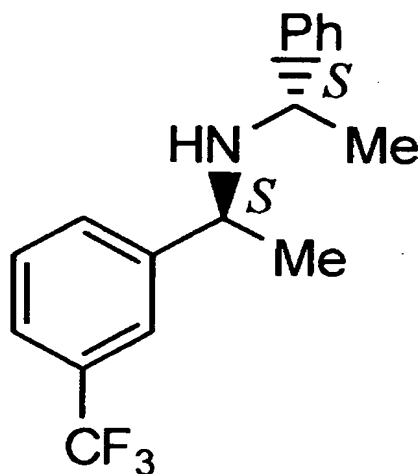
## 【0047】

【参考例1】／精製したS-S-メター1-a・フタル酸塩の光学活性1-(メタートリフルオロメチルフェニル)エチルアミンへの変換

トルエン 10 ml に、実施例1で精製したS-S-メター1-a・フタル酸塩 (95.8% de) 1.00 g (2.18 mmol, 1 eq) と 0.5 N-NaOH 水溶液 17.4 ml (8.72 mmol, 4 eq) を加え、室温で30分間攪拌し、静定分液後、回収水層をトルエン 5 ml で抽出し、合わせた回収有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥後、下式に示す構造のS-S-メター1-aを定量的収率で得た。

## 【0048】

## 【化13】

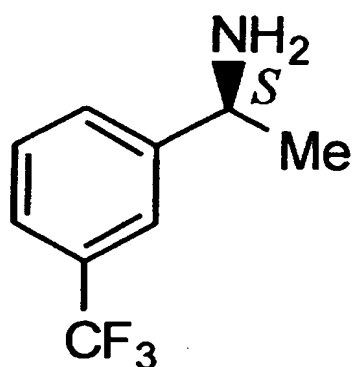


## 【0049】

得られたS-S-メター1-aをメタノール 2.2 ml に溶解し、5%パラジウム／活性炭 (50重量%含水) 12.8 mg (2重量%) を加え、水素圧を 0.5 MPa に設定し、60℃で24時間攪拌した。反応終了液をセライト濾過し、濃縮、真空乾燥後、下式に示す構造の(S)-1-(メタートリフルオロメチルフェニル)エチルアミンの粗生成物を得た。粗生成物の変換率と光学純度は、キラルGC分析により決定し、それぞれ96%、95.6% eeであった。

## 【0050】

【化 14】



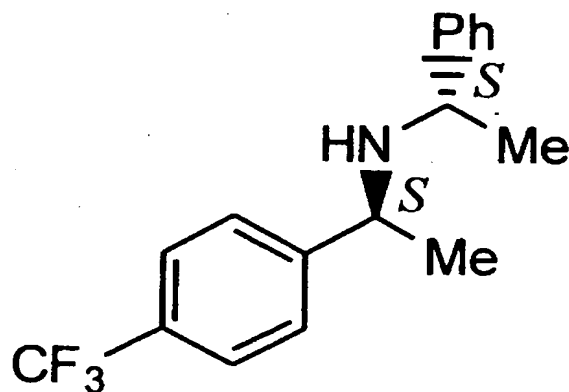
【0051】

〔参考例 2〕／精製した S-S-パラ-1-a・フタル酸塩の光学活性 1-(パラトリフルオロメチルフェニル)エチルアミンへの変換

トルエン 10 ml に、実施例 3 で精製した S-S-パラ-1-a・フタル酸塩 (99.0% de) 1.00 g (2.18 mmol, 1 eq) と 0.5 N-NaOH 水溶液 17.4 ml (8.72 mmol, 4 eq) を加え、室温で 30 分間攪拌し、静定分液後、回収水層をトルエン 5 ml で抽出し、合わせた回収有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥後、下式に示す構造の S-S-パラ-1-a を定量的収率で得た。

【0052】

【化 15】

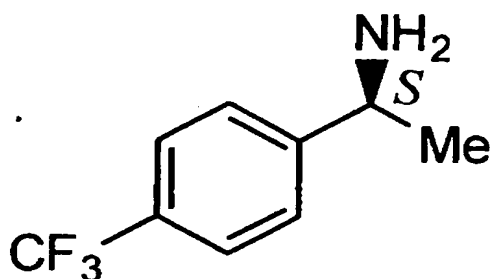


## 【0053】

得られたS-S-パラ-1-aをメタノール 2.2 mlに溶解し、5%パラジウム/活性炭(50重量%含水) 12.8 mg(2重量%)を加え、水素圧を0.5 MPaに設定し、60℃で24時間攪拌した。反応終了液をセライト濾過し、濃縮、真空乾燥後、下式に示す構造の(S)-1-(パラトリフルオロメチルフェニル)エチルアミンの粗生成物を得た。粗生成物の変換率と光学純度は、キラルGC分析により決定し、それぞれ97%、98.9% eeであった。

## 【0054】

## 【化16】

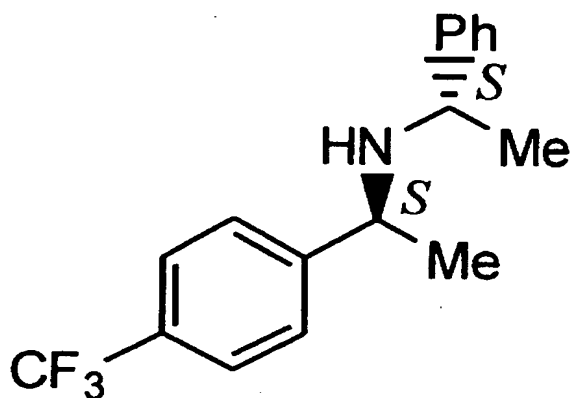


## 【0055】

〔参考例3〕／精製したS-S-パラ-1-a・ベンゼンスルホン酸塩の光学活性1-(パラトリフルオロメチルフェニル)エチルアミンへの変換  
トルエン 10 mlに、実施例4で精製したS-S-パラ-1-a・ベンゼンスルホン酸塩(98.6% de) 1.00 g(2.22 mmol, 1 eq)と0.5 N-NaOH水溶液 13.3 ml(6.66 mmol, 3 eq)を加え、室温で30分間攪拌し、静定分液後、回収水層をトルエン 5 mlで抽出し、合わせた回収有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、濃縮、真空乾燥後、下式に示す構造のS-S-パラ-1-aを定量的収率で得た

【0056】

【化17】

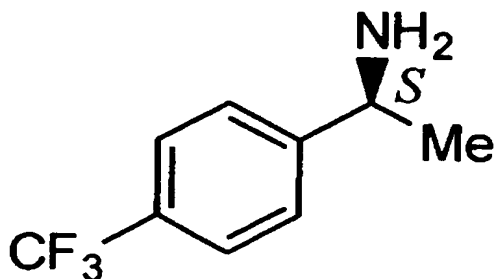


【0057】

得られた S-S-パラ-1-a をメタノール 2.2 ml に溶解し、5%パラジウム／活性炭（50重量%含水）13.0 mg（2重量%）を加え、水素圧を 0.5 MPa に設定し、60℃で24時間攪拌した。反応終了液をセライト濾過し、濃縮、真空乾燥後、下式に示す構造の（S）-1-（パラートリフルオロメチルフェニル）エチルアミンの粗生成物を得た。粗生成物の変換率と光学純度は、キラルGC分析により決定し、それぞれ97%、98.4% eeであった。

【0058】

【化18】



【 0 0 5 9 】

【発明の効果】

医薬および農薬の重要中間体である光学活性 1 - (トリフルオロメチルモノ置換フェニル) エチルアミンを工業的に簡便で且つ効率良く高い光学純度に精製できる。



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 医薬および農薬の重要中間体である光学活性 1 - (トリフルオロメチルモノ置換フェニル) エチルアミンを工業的に簡便で且つ効率良く高い光学純度に精製できる方法を提供する。

【解決手段】 光学活性 1 - (トリフルオロメチルモノ置換フェニル) エチルアミン類を無機酸または有機酸の塩にして再結晶精製することにより高い光学純度に精製する。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002200]

1. 変更年月日 1990年 8月24日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 山口県宇部市大字沖宇部5253番地  
氏 名 セントラル硝子株式会社